

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-316699

(43)Date of publication of application : 02.12.1998

(51)Int.Cl.

C07H 17/08
B01J 23/42
B01J 23/44
B01J 23/46
B01J 23/46
// A61K 31/70
C07B 61/00

(21)Application number : 10-110410

(71)Applicant : HOVIONE INTER LTD

(22)Date of filing : 21.04.1998

(72)Inventor : HEGGIE WILLIAM DR
DE MOURO VAZ AZEVEDO
MENDES ZITA MARIA

(30)Priority

Priority number : 97 102006 Priority date : 19.05.1997 Priority country : PT

(54) NEW PRODUCTION OF AZITHROMYCIN

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing azithromycin, enabling to obtain the highly pure azithromycin in a high yield.

SOLUTION: This method for producing azithromycin comprises producing the azithromycin from a proper iminoether used as a precursor. Therein, the reduction reaction and the reductive methylation reaction are continuously carried out with hydrogen in the presence of a formaldehyde or its supply source and a noble metal catalyst, and both the reactions are performed in the same reaction vessel.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 30.11.2001

[Date of sending the examiner's decision of
rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-316699

(43) 公開日 平成10年(1998)12月2日

(51) IntCl. ⁸	識別記号	F I	
C 0 7 H 17/08		C 0 7 H 17/08	A
B 0 1 J 23/42		B 0 1 J 23/42	X
23/44		23/44	X
23/46	3 0 1	23/46	3 0 1 X
	3 1 1		3 1 1 X

審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-110410

(22) 出願日 平成10年(1998) 4月21日

(31) 優先権主張番号 1 0 2 , 0 0 6

(32) 優先日 1997年5月19日

(33) 優先権主張国 ポルトガル (P T)

(71) 出願人 596078429

ホピオン インター リミテッド

スイス国 シイエツチー6000 リュセルヌ
7, ムエンツガゼ 1

(72) 発明者 ウイリアム ヘギー

ポルトガル共和国 2950 バルメラ, カバ
ナス, ルア ジュアン アントニオ モイ
ンホ (番地なし)

(72) 発明者 シタ マリア デ モーロ ヴアス アゼ
ヴェド メンデス

ポルトガル共和国 1000 リスボア, ニュ
メロ 5 クイント デイト, アヴェニダ
デ ローマ (番地なし)

(74) 代理人 弁理士 八木田 茂 (外2名)

(54) 【発明の名称】 アジスロマイシンの新規な製造方法

(57) 【要約】

【課題】 本発明はアジスロマイシンの新規な製造方法に関する。

【解決手段】 本発明によれば、プリカーサーとして使用される適当なイミノエーテルからアジスロマイシンを製造する方法において、上記イミノエーテルの還元と還元的メチル化をホルムアルデヒド又はその供給源の存在下、貴金属触媒と水素を使用して連続的に行うこと及び上記両者の反応を同一の反応容器中で行うことを特徴とするアジスロマイシンの新規な製造方法が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アリカーサーとして使用される適当なイミノエーテルからアジスロマイシンを製造する方法において、上記イミノエーテルの還元と還元的メチル化をホルムアルデヒド又はその供給源の存在下、貴金属触媒と水素を使用して連続的に行うこと及び上記両者の反応を同一の反応容器中で行うことを特徴とするアジスロマイシンの新規な製造方法。

【請求項2】 ホルムアルデヒド又はその供給源を還元工程の開始時に添加する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 ホルムアルデヒド又はその供給源を還元的メチル化工程の開始時に添加する、請求項1に記載の方法。

【請求項4】 貴金属はPd、Pt、Rh及びRuからなる群から選ばれる、請求項1に記載の方法。

【請求項5】 ホルムアルデヒドはホルマリン又はバラホルムアルデヒドとして存在させる、請求項1に記載の方法。

【請求項6】 反応混合物の溶剤を酢酸及びギ酸から選択し、場合により、有機溶剤を存在させる、請求項1に記載の方法。

【請求項7】 有機溶剤はエタノールである、請求項6に記載の方法。

【請求項8】 反応媒体の酸性度を緩衝塩の添加により調整する、請求項1に記載の方法。

【請求項9】 酢酸ナトリウムを緩衝塩として使用する、請求項8に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はアジスロマイシンの新規な製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術及び解決すべき課題】アジスロマイシンは周知の半合成マクロライド抗生物質であり（米国特許第4,474,768号及び第4,517,359号明細書参照）、エリスロマイシンAのマクロライド環中での窒素原子の膨脹(expansion)/封入(inclusion)を行いついで還元的メチル化を行うことにより製造される。この方法においては、エリスロマイシンAより安定な、かつ、特にグラム陰性バクテリアに対してより効果的な抗生物質が得られる。

【0003】エリスロマイシンAをアジスロマイシンに転換する反応系列では極めて強いかつ攻撃的な反応条件が使用されており（J.Chem.Soc.Perkin Trans.1,1881(1986)参照）しかも中間体の分離を必要とするが、この中間体はある条件下では出発物質より不安定なことさえある。反応条件と分離操作は、同時に、両者、温和なものでなければならずかつそのパラメーターを厳格に制御することが必要である。その結果、実験室的規模のプロセスを工業的な規模で実施した場合には別な問題が生じる。これらの環境下では、アジスロマイシンを良好な収

率と高い純度で得るためには、製造プロセスに追加的な制限を加えることが必要である。

【0004】エリスロマイシンAをアジスロマイシンに転換する方法は下記の工程を包含している：即ち、エリスロマイシンをそのオキシムに転換する工程；上記オキシムのベックマン転位を行って、エリスロマイシンAのイミノエーテルを製造する工程；イミノエーテルを還元して9-デオキシソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンを得る工程；及び最後に、還元的N-メチル化を行って最終生成物を得る工程。

【0005】イミノエーテルの還元と還元的メチル化は、従来、2工程プロセスであると文献に記載されている（PCT 特許出願第94/02547号—公開第94/26758号；欧州特許第109253号明細書参照）；その理由は、恐らく、これらの工程においては、次の工程に移行する前に、9-デオキシソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンの精製を行う必要があるからである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、適当なエリスロマイシンのイミノエーテルを還元しつつでかく得られた生成物を同一の貴金属触媒の存在下でかつホルムアルデヒド又はその供給源の存在下で、上記中間生成物の分離を行うことなしに、還元的メチル化にかけることができることが認められた。それ自体既知の上記2つの反応は同一の反応容器中の同一の触媒系を使用してかつ同一の反応媒体中で連続して実施し得る。反応条件を慎重に選択することにより、純度の高い生成物を高い収率で得ることができる。かくして、本発明の方法によれば、反応容器の数及び中間生成物の分離のごとき操作の数を減少させることにより、従来の技術に比べて大きな工業的利点が提供される。

【0007】従来の文献によれば、イミノエーテルの還元を行うのに最も効果的であると認められていた条件においては、化学量論的な量の還元剤を使用するか又は白金を使用して高圧水素化が行われている（PCT 特許出願第94/02547号—公開第94/26758号参照）。

【0008】上記従来の方法では、次に、環状アミンを分離しつつでこの環状アミンの還元的メチル化を行っている；この還元的メチル化では、周知のエシュバイラー-クラーク(Eschweiler-Clark)条件—クロロホルム中でホルムアルデヒドとギ酸を使用—を使用するか、又は、水素化—貴金属触媒の存在下、ホルムアルデヒドと水素を使用—を行っている（米国特許第4,517,359号明細書、J.Chem.Res.,1988,1239-1261参照）。

【0009】水素化ホウ素ナトリウムを使用する還元においては、反応の完結と生成物の回収に関する限り、極めて厳格な手法が使用されている（欧州特許第109253号明細書、J.Chem.Soc.Perkin Trans.1,1881(1986)参照）。反応媒体中に存在する最初の中間体は明らかにホウ素含有錯体であり、9-デオキシソ-9a-アザ-9a-ホモエリ

スロマイシンを取得し得るためには、上記錯体を分解することが必要である。この錯体は酸性条件下で除去しなければならず、一方、周知の通り、上記マクロライドは酸性媒体に鋭敏であるため、この分解工程を行うための条件は厳密に制御しなければならない。

【0010】上記の分解工程は工業的な規模ではより大きな問題になる；その理由は工業的な規模では酸に感受性の上記中間体と望ましくない酸性の水性媒体との接触時間が不可避免的に長くなるからである。

【0011】本発明においては、これらの問題は9-デオキソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシン中間体を温和な条件下で合成することにより解決される；上記中間体は次の工程を行う前に分離又は精製することを必要としない。当然、所望ならば、この中間体の分離を行い得る。還元は0～50℃の温度で行われる；好ましい温度範囲は20～25℃である。この温度においては、分子中に存在するグリコシドの加水分解、特に、クラジノース単位の加水分解のごとき副反応が減少する。

【0012】好ましい溶剤は、水を種々の割合で含有する酢酸である。エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はこれらと水の混合物のごとき有機溶剤も使用し得る。

【0013】最も良好な結果が得られるかつ許容され得る反応時間が得られる圧力は20～70バールであるが、この範囲外の圧力も使用し得る。

【0014】好ましい触媒は5%のロジウムを炭素上に担持させたものであるが、白金、パラジウム又はルテニウムのごとき他の貴金属からなる触媒も使用し得る。ロジウムの使用量は原料物質に基づいて計算して0.5～2%であるが、この範囲以外の他の割合でも使用し得る。しかしながら、触媒を上記範囲以外の割合で使用した結果として必要になる反応時間は適当ではない。

【0015】適当なホルムアルデヒドの供給源は37%水溶液又はバラホルムアルデヒドであるが、他の供給源も使用し得る。ホルムアルデヒドの使用量はイミノエーテル1モル当り、23～100モルの範囲で変動させ得る。反応を適切な時間内に完結させるためには、少量の触媒を更に添加し得る。所望ならば、触媒を再循環させ、再使用することができ、かくして、製造プロセスをより経済的にし得る。

【0016】アジスロマイシンは反応混合物のpHを9～10に調整することにより分離する。この方法においては、エタノール/水混合物から結晶化させることにより許容される純度のアジスロマイシンを得ることができ、従って、医薬工業において原料として使用するのに十分な高い純度を有する生成物を得ることができる。

【0017】従って、本発明によれば、特に、下記の利点が提供される：

- 2つの反応を1個だけの反応容器で行い得る；
- 複雑でない工業的装置を使用することができ、中間体

の一つを分離する必要がない；

— 反応条件がより温和であり、高い純度を有する生成物を得ることができる。

【0018】

【実施例】本発明の実施例を以下に示す。

実施例1

通常の方法で調製したエリスロマイシンAのイミノエーテル 2g(2.7ミリモル)を20mlの酢酸に溶解させた溶液に、0.03g(0.38ミリモル)の酢酸ナトリウムと0.5gの湿潤5%Rh/C(5%のロジウムを炭素上に担持させた触媒)(11.25mgRh)を添加した。ついて混合物を70バールの圧力下、40℃で3時間水素化した。この時間の終了後、37%のホルムアルデヒドを含有する水溶液27ml(0.36モル)を大気圧下、室温で添加し、混合物を40バールの圧力下、40℃で20時間水素化した。触媒を濾別し、濾液を蒸発させて油状物を得た。かく得られた油状物に45mlの水を添加し、溶液のpHを4N NaOHを使用して9.3に調節した。室温で2時間攪拌した後、固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、1.2gの粗アジスロマイシン(再結晶後の純度97%)を得た。

【0019】実施例2

通常の方法で調製したエリスロマイシンAのイミノエーテル 4g(5.4ミリモル)を20mlの酢酸に溶解させた溶液に、1gの湿潤5%Rh/C(22.5mg Rh)を添加した。ついて、混合物を60バールの圧力下、40℃で5時間水素化した。この時間の終了後、37%のホルムアルデヒドを含有する水溶液22.5ml(0.3モル)を、大気圧下、室温で添加し、混合物を40バールの圧力下、40℃で20時間水素化した。触媒を濾別し、濾液を蒸発させて油状物を得た。かく得られた油状物に90mlの水を添加し、溶液のpHを4N NaOHを使用して9.4に調節した。室温で2時間攪拌した後、固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、2gの粗アジスロマイシン(再結晶後の純度97%)を得た。

【0020】実施例3

通常の方法で調製したエリスロマイシンAのイミノエーテル 8g(10.9ミリモル)を32mlの酢酸と8mlの水に溶解させた溶液に、8gの湿潤5%Rh/C(180mgRh)を添加した。ついて混合物を70バールの圧力下、室温で2時間水素化した。この時間の終了後、37%のホルムアルデヒドを含有する水溶液40ml(0.54モル)を添加し、混合物を40バールの圧力下、40～45℃の温度で20時間水素化した。触媒を濾別し、濾液のpHを4N NaOHを使用して9.4に調節した。室温で2時間攪拌した後、固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、7gの粗アジスロマイシン(再結晶後の純度95%)を得た。

【0021】実施例4

通常の方法で調製したエリスロマイシンAのイミノエーテル 4g(5.4ミリモル)を4mlの酢酸と16mlの水に溶解させた溶液に、4gの湿潤5%Rh/C(90mg Rh)を添加した。ついて混合物を70バールの圧力下、室温で2時間水

素化した。この時間の終了後、37%のホルムアルデヒドを含有する水溶液25ml(0.34モル)を大気圧下、室温で添加しついで混合物を40バールの圧力下、40-45℃の温度で24時間水素化した。触媒を濾別し、濾液のpHを4N NaOHを使用して9.4に調節した。室温で2時間攪拌した後、沈殿を濾別し、水で洗浄し、乾燥して、2.8gの粗アジスロマイシン(再結晶後の純度98%)を得た。

【0022】実施例5

通常の方法で調製したエリスロマイシンAのイミノエーテル 8g(10.9ミリモル)を24mlの酢酸に溶解させた溶液に、8gの湿潤5%Rh/C(180mg Rh)を添加した。ついで、混合物を70バールの圧力下、室温で2時間水素化した。この時間の終了後、37%のホルムアルデヒドを含有する水溶液50ml(0.67モル)を、大気圧下、室温で添加し、ついで混合物を40バールの圧力下、40-45℃の温度で24時間水素化した。触媒を濾別し、濾液のpHを4N NaOHを使用して9.5に調節した。室温で2時間攪拌した後、固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、6.1gの粗アジスロマイシン(再結晶後の純度98%)を得た。

【0023】実施例6

通常の方法で調製したエリスロマイシンAのイミノエーテル 4g(5.4ミリモル)を18mlの酢酸と2mlの水に溶解させた溶液に、2gの湿潤5%Rh/C(45mg Rh)を添加し

た。ついで混合物を70バールの圧力下、室温で2時間水素化した。この時間の終了後、37%のホルムアルデヒドを含有する水溶液35ml(0.47モル)を大気圧下、室温で添加しついでpHを4N NaOHを使用して3-4に調節した。ついで混合物を40バールの圧力下、40-45℃の温度で24時間水素化した。触媒を濾別し、濾液のpHを4N NaOHを使用して9.4に調節した。室温で2時間攪拌した後、固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、2.7gの粗アジスロマイシン(再結晶後の純度96%)を得た。

【0024】実施例7

通常の方法で調製したエリスロマイシンAのイミノエーテル 8g(10.9ミリモル)を8mlの酢酸と32mlの水に溶解させた溶液に、8gの湿潤5%Rh/C(180mgRh)を添加した。ついで混合物を70バールの圧力下、40℃の温度で2時間水素化した。この時間の終了後、10g(0.33モル)のバラホルムアルデヒドを大気圧下、室温で添加しついで反応混合物のpHをNaOHを使用して4に調節した。ついで40バールの圧力下、40-45℃の温度で24時間水素化を行った。触媒を濾別し、反応混合物のpHを4N NaOHを使用して9.2に調節した。室温で2時間攪拌した後、固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、4.98gの粗アジスロマイシン(再結晶後の純度97%)を得た。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶
// A 6 1 K 31/70
C 0 7 B 61/00

識別記号
A D Z
3 0 0

F I
A 6 1 K 31/70 A D Z
C 0 7 B 61/00 3 0 0